

اثرات ورزش و تجویز مقادیر سوپرافیزیولوژیک ناندرولون دکانونیت بر سطح اپیویدهای پلازما در موش صحرایی: گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۷ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۲۶ آنالین: ۱۳۹۳/۲/۱۵

مهدی محبی^۱

خلیل پور خلیلی^۲

مهناز کسیمی^۱

صمد اکبرزاده^۳

زهر اکبری^{۲*}

۱- گروه بیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.

۳- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.

* نویسنده مسئول: بوشهر، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۷۷۱-۲۵۲۰۶۵۷

E-mail: dr.zaakbari@gmail.com

زمینه و هدف: استروئیدهای آنابولیک که توسط ورزشکاران جهت تقویت عضلات استفاده می‌شوند، بیان اپیویدهای اندوژن را تغییر و باعث اختلالات رفتاری می‌شوند. فعالیت‌های ورزشی میزان اپیویدهای اندوژن را افزایش می‌دهند. هدف از این پژوهش، بررسی اثر استفاده مزمن ناندرولون بر اپیویدهای سرم موش‌های ورزشکار می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی در دو گروه بدون حرکت ورزشی و ورزشکار قرار گرفتند. حیوانات هر گروه به دو زیر گروه کنترل (حلال) و دارو (ناندرولون ۱۵ mg/kg) تقسیم شدند. در پایان سطح اپیویدهای سرم سنجیده شد.

یافته‌ها: شنای دو هفته‌ای باعث افزایش معنادار سطوح سرمی اپیویدهای بتا-اندورفین (ng/l) 114 ± 5 در مقایسه با 98 ± 5 در گروه کنترل، $P=0/038$ و مت-انکفالین (ng/l) 1556 ± 42 در مقایسه با 1475 ± 27 در گروه کنترل، $P=0/25$ گردید. ناندرولون میزان بتا-اندورفین (ng/l) 84 ± 4 در مقایسه با 114 ± 5 ، $P=0/002$ و مت-انکفالین (ng/l) 1378 ± 36 در مقایسه با 1556 ± 42 ، $P=0/011$ را در گروه ورزشکار کاهش داد؛ اما در حیوانات بدون حرکت ورزشی ناندرولون تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر سطح اپیویدها نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز مزمن ناندرولون سطح افزایش یافته اپیویدها به دنبال ورزش را کاهش می‌دهد. با توجه به نقش اپیویدها در کنترل رفتار، احتمال ایجاد تغییرات رفتاری به دنبال مصرف استروئیدهای آنابولیک دور از انتظار نیست.

کلمات کلیدی: ناندرولون، ورزش، بتا-اندورفین، مت-انکفالین.

مقدمه

به‌ویژه سلول‌های عضلانی و ایجاد خصوصیات ثانویه جنسی می‌باشد. این ترکیبات در مقایسه با تستوسترون دارای اثرات آنابولیک بیشتر و اثرات آندروژنیک کمتری می‌باشند.^۱

بنابراین مصرف این داروها به‌همراه یک تغذیه مناسب و ورزش سبب تقویت عملکرد عضلانی در ورزشکاران و بهبود ظاهر فیزیکی می‌شوند. از طرفی استفاده از این ترکیبات به‌منظور بهبود شرایط پاتولوژیک در برخی بیماران موثر می‌باشد. به‌عنوان مثال مقادیر درمانی این داروها در شرایط کاتابولیک مانند ابتلا به ایدز، کم‌خونی، تاخیر در رشد، نارسایی مغز استخوان، ناتوانی جنسی و نهن بیضگی مورد استفاده قرار می‌گیرند.^۲ اگرچه معرفی این داروها به بیش از

استروئیدهای آنابولیک ترکیباتی هستند که با نام استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک (Anabolic-androgenic steroids, AAS) شناخته می‌شوند. کلمه آنابولیک از واژه یونانی Anabolein به‌معنی ساختن و کلمه آندروژنیک از واژه یونانی Andros به‌معنی مرد و Genein به‌معنی تولید (مردساز) تشکیل می‌شوند. استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک، از مشتقات سنتتیک تستوسترون بوده و به این ترتیب بر طیف وسیعی از بافت‌های بدن تاثیر دارند. شناخته‌شده‌ترین اثر آنها ایجاد تعادل نیتروژنی مثبت، افزایش سنتز پروتئین در سلول‌ها

مربوط به تنظیم و کنترل رفتار می‌توان دنبال کرد. به‌عنوان مثال مطالعات نقش دینورفین و انکفالین در واکنش‌های احساسی، رفتارهای تهاجمی و انگیزش را نشان داده‌اند.^{۱۴}

ورزش اثرات متعددی بر بهبود عملکرد فیزیولوژیکی ارگان‌های مختلف بر جای می‌گذارد. از طرفی امروزه اثرات مفید ورزش بر سلامت روان به‌طور گسترده‌ای مورد توجه محققین است. تاثیرات شناخته‌شده ورزش شامل بهبود ابعاد شناختی، تغییرات مثبت در خلق، کاهش احساس خشم، اضطراب و افسردگی می‌باشد.^{۱۵ و ۱۶} اگرچه مکانیسم‌های دخیل در ایجاد این اثرات هنوز به‌خوبی توضیح داده نشده است، اما آنچه که مسلم است تاثیر ورزش بر سیستم لیمبیک و دیگر مراکز کنترل رفتار از طریق تغییر در سطح نوروترانسمیترهاست. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که ورزش منجر به افزایش بیان اوپیوئیدها می‌گردد و به‌نظر می‌رسد که بخشی از اثرات مفید ورزش بر سلامت روان ناشی از افزایش میزان اوپیوئیدها در سیستم عصبی مرکزی باشد.^{۱۷}

بنابراین با توجه به اینکه مصرف استروئیدهای آنابولیک در افراد ورزشکار از شیوع بالایی برخوردار است و به‌دلیل نقش مهم اوپیوئیدهای پتیدی در تنظیم رفتار و سلامت روان، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تجویز دوز سوپرافیزیولوژیک ناندربولون دکانوتیت بر میزان سرمی اوپیوئیدهای بتا-اندورفین و مت-انکفالین در موش‌های بدون حرکت ورزشی و ورزشکار می‌باشد.

روش بررسی

مراحل اجرایی این مطالعه تجربی در گروه فیزیولوژی و در نیمه اول سال ۱۳۹۱ انجام گرفت و در آن از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۶۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. در طی آزمایش حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش صحرایی داشته و در شرایط استاندارد رطوبت و دمای حدود 23 ± 2 °C و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. در تمامی مراحل نکات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. گروه‌های آزمایشی: در ابتدا حیوانات به‌طور تصادفی به دو گروه اصلی بدون حرکت ورزشی (Sedentary) و ورزش دیده (Two week exercised) تقسیم شدند. هر کدام از این گروه‌های اصلی مورد

نیم‌قرن گذشته بر می‌گردد، اما در طی دو تا سه دهه اخیر، به‌دلیل تاثیر این ترکیبات در افزایش حجم و توان عضلانی، مصرف آنها از استفاده درمانی به مصارف غیردرمانی و سوءمصرف کشیده شده است. نکته مهم اینکه نه‌تنها ورزشکاران حرفه‌ای، بلکه افراد غیر ورزشکار و به‌طور روزافزونی نوجوانان نیز به استفاده از مقادیر زیاد و مصرف همزمان انواع استروئیدهای آنابولیک روی آورده‌اند،^{۳ و ۴} که این امر نگرانی‌ها را در رابطه با عوارض ناخواسته این ترکیبات بیش از پیش افزایش داده است.

اثرات جانبی استروئیدهای آنابولیک شامل دو دسته است. بخش از این عوارض جانبی فیزیکی بوده و بر روی سیستم‌های مختلف مانند قلب و عروق، سیستم تولیدمثل، کبد، غدد درون‌ریز و همچنین سیستم عضلانی نشان داده شده است.^{۵-۷} بخش دیگری از این اثرات جانبی، ناشی از مصرف بیش از حد این ترکیبات و شامل عوارض روحی و روانی است.

بر طبق گزارشات مختلف، سوءاستفاده‌کنندگان این داروها حالتی همچون تغییر در میل جنسی، افسردگی، افزایش تحریک‌پذیری، بی‌قراری، بدبینی و تهاجم، عدم قضاوت صحیح، اختلالات شناختی و بی‌ثباتی در خلق را تجربه می‌کنند.^{۸-۱۰} همچنین ایجاد وابستگی فیزیکی و اعتیاد به الکل و دیگر مواد نیز در بین این افراد بیشتر گزارش شده است.^{۱۱} علی‌رغم مطالعات انجام‌گرفته در رابطه با اثرات جانبی این ترکیبات، تاکنون مکانیسم‌های دخیل در ایجاد این شرایط به‌طور دقیق روشن نشده است. اما به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد که بخشی از این اثرات جانبی ناشی از تغییر در تعادل نوروترانسمیتری در نقاط مختلف مغز باشد. به‌عنوان مثال تغییر در کارکرد سیستم پاداش مغز در اثر استفاده از این ترکیبات گزارش شده است.

از طرفی تاثیر این ترکیبات بر سیستم اوپیوئیدی در نقاط مختلف مغز مانند استریاتوم، هیپوتالاموس، هیپوکامپ و ماده خاکستری دور قناتی نشان داده شده است.^{۱۲ و ۱۳} محققان معتقدند که بخشی از تغییرات رفتاری مشاهده‌شده در مصرف‌کنندگان ترکیبات استروئیدی می‌تواند ناشی از تغییر در میزان اوپیوئیدها و نحوه تعامل آنها با دیگر نوروترانسمیترهای دخیل در مراکز کنترل رفتار مغز باشد. اوپیوئیدها نقش‌های متعددی را در روندهای فیزیولوژیک به‌ویژه در سیستم عصبی بر عهده دارند. ردپای اعضای خانواده نوروپتیدهای اوپیوئیدی که از پیش‌ساز پروپوملانوکورتین مشتق می‌شوند را در مراکز مغزی

قابلیت تغییر در محصولات ژن Pro-opiomelanocortin (POMC) را دارا بود.^{۱۲} پودر داروی ناندرولون دکانونیت و روغن آراچیز به عنوان حلال داروی ناندرولون از Iran Hormone Pharmaceutical Co., Tehran, Iran تهیه شد.

اندازه‌گیری سطح بتا- اندورفین و مت- انکفالین سرم: در پایان دو هفته ورزش و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه ورزشی، حیوانات بیهوش و عمل خونگیری به‌طور مستقیم از قلب حیوانات انجام گرفت. برای تهیه سرم جهت اندازه‌گیری اپیویدهای بتا- اندورفین و مت- انکفالین، نمونه خون به‌دست‌آمده را در دمای °C ۴ با دور ۵۰۰۰ g به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ نموده و سرم به‌دست‌آمده در دمای °C ۸۰- ذخیره گردید. اندازه‌گیری سطح بتا- اندورفین و مت- انکفالین سرم به‌روش الایزا و طبق دستورکار کیت مراحل مختلف آماده‌سازی نمونه‌ها انجام گردید. کیت‌های الایزا برای اندازه‌گیری بتا- اندورفین و مت- انکفالین از Bioassay Technology, China خریداری گردید.

داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۵ آنالیز و به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. به‌دلیل یکسان نبودن تعداد نمونه‌های سرم موجود برای اندازه‌گیری سطح اپیویدها از آزمون غیرپارامتریک دو نمونه غیروابسته (Two Independent Sample t-test) برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد. $P < 0/05$ به‌عنوان حداقل سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

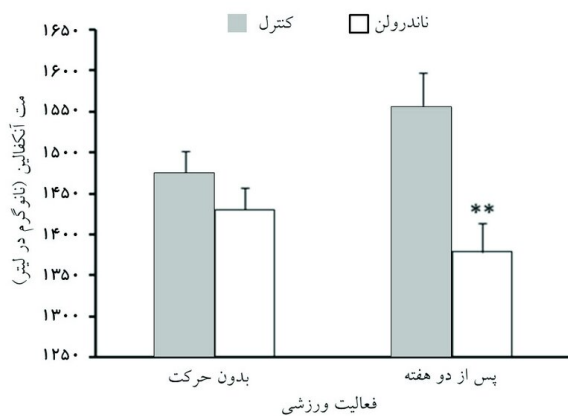
روند تغییرات وزن حیوانات در طی آزمایش: به‌دلیل اثر ناندرولون بر میزان اشتهای حیوانات، استفاده از ناندرولون در دوزهای بالا سبب کاهش وزن می‌گردد. روند وزن‌گیری حیوانات در گروه‌های دریافت‌کننده داروی ناندرولون نسبت به گروه‌های کنترل مربوطه کاهش یافت. به‌دلیل تفاوت وزن اولیه گروه‌های مختلف در زمان گروه‌بندی، برای بهتر مشخص‌شدن تغییرات وزن حیوانات در طی آزمایش، نسبت تغییر وزن در پایان کار (W3) به هفته اول (W1) بر حسب درصد محاسبه گردید (نمودار ۱).

بر این اساس تزریق ناندرولون به مدت دو هفته سبب کاهش معنادار درصد افزایش وزن در هر دو حالت بدون حرکت ورزشی

آزمایش نیز به دو زیر گروه شامل گروه کنترل (دریافت‌کننده حلال داروی ناندرولون به نام روغن آراچیز) و گروه دریافت‌کننده داروی ناندرولون تقسیم شدند. تعداد حیوانات قرار گرفته در شروع تمرینات ورزشی و تزریقات ۱۰ سر در هر گروه بود، اما در پایان کار تعداد ۸-۱۰ نمونه سرم برای اندازه‌گیری سطح بتا- اندورفین و مت- انکفالین در گروه‌های مختلف جمع‌آوری شد. روش اجرای مطالعه بدین‌صورت بود که در گروه‌های آزمایش ناندرولون به مدت دو هفته و با دوز ۱۵ mg/kg وزن بدن به‌طور روزانه و پنج بار در هفته تجویز شد. در پایان دو هفته حیوانات بیهوش و پس از خون‌گیری نمونه سرم در دمای °C ۸۰- برای اندازه‌گیری بتا- اندورفین و مت- انکفالین ذخیره گردید.

پروتکل انجام ورزش: با بررسی مقالات موجود، ورزش شنا به‌عنوان مدل تمرین ورزشی در نظر گرفته شد. این کار در طی یک دوره سه‌هفته‌ای انجام شد که هفته اول به‌عنوان مرحله سازش و یادگیری شنا و در دو هفته بعدی عمل تمرین ورزشی شنا انجام گرفت. عمل شنای حیوانات در حوضچه‌ای سرامیکی به ابعاد ۱۰۰ در ۱۰۰ cm با عمق آب ۵۰ cm که با آب با دمای حدود °C ۳۵-۳۲ پر می‌شد، صورت گرفت.^{۱۸} هفته اول شنا مرحله سازشی بوده که در روز اول با زمان ۱۰ دقیقه در روز شروع شده و روزانه ۱۰ دقیقه به مدت زمان ورزش اضافه شده تا در نهایت در روز ششم به ۶۰ دقیقه رسید. بعد از اتمام این مرحله از ابتدای هفته دوم، مرحله بعدی یعنی تمرین ورزشی (Training) شروع شد که شامل پنج جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته (از شنبه تا چهارشنبه) بوده و در فاصله زمانی ساعت ۱۰ الی ۱۲ به‌انجام می‌رسید. گروه‌های بدون حرکت ورزشی از نظر زمانی همزمان با ورزشکاران بوده ولی در پروتکل ورزش گنجانده نشدند.

تزریق دارو: پودر داروی ناندرولون دکانونیت ابتدا در حلال مربوطه (روغن آراچیز) حل گردید و سپس با دوز ۱۵ mg/kg و روزانه (پنج روز در هفته) به‌صورت عضلانی (IM) در عضله پشتی پاهای عقب حیوانات در ناحیه گلوئال به مدت دو هفته تزریق گردید. این مقدار دریافت دارو یک رژیم دارویی سنگین (سوپرافیزیولوژیک) بوده که توسط سوء‌مصرف‌کنندگان داروهای آنابولیک استروئید مورد استفاده قرار گرفت^{۱۹} و حداقل ۲۵ برابر دوزهای درمانی بود.^{۲۰} همچنین با توجه به مطالعات انجام‌شده تیمار با این مقدار از دارو



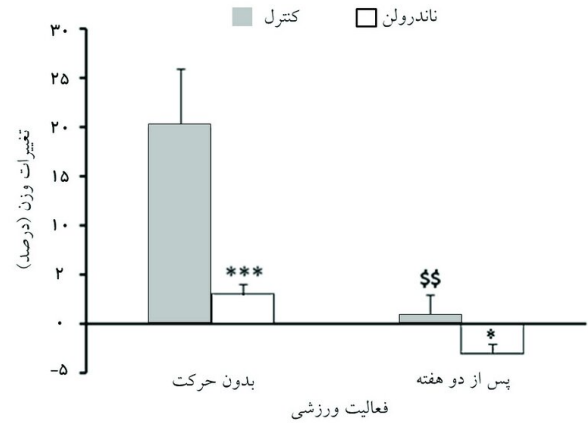
نمودار ۳: سطح مت-انکفالین سرم در گروه‌های مختلف آزمایشی

داده‌ها به صورت Mean±SEM نمایش داده شده است. ** نشان‌دهنده کاهش معنادار در سطح $P < 0/01$ در مقایسه با گروه کنترل ورزش می‌باشد.

گردید. همچنین افزایش فعالیت در زمان ورزش نیز سبب کاهش وزن در گروه کنترل ورزش شد و تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل بدون حرکت ورزشی نشان داد ($P = 0/002$). در گروه ناندروولون در طی دو هفته توقف وزن‌گیری و حتی در گروه ورزش کاهش وزن نسبت به ابتدای آزمایش مشاهده شد.

بررسی سطح سرمی اپوپیدهای پپتیدی بتا-اندورفین و مت-انکفالین: نتایج حاصله از پژوهش کنونی نشان داد که ناندروولون در گروه کنترل بدون حرکت ورزشی، کاهش معناداری در مقدار بتا-اندورفین سرم ایجاد نمود (98 ± 5 ng/l) در مقایسه با 91 ± 3 ng/l، اما ورزش به‌تنهایی سبب افزایش معنادار سطح سرمی بتا-اندورفین در مقایسه با گروه کنترل بدون حرکت ورزشی گردید (114 ± 5 ng/l) در گروه کنترل دو هفته‌ای ورزش در مقایسه با 98 ± 5 ng/l در گروه کنترل بدون حرکت ورزشی، ($P = 0/038$). از طرف دیگر تجویز ناندروولون دکانوییت اثرات افزایشی ورزش بر میزان بتا-اندورفین سرم را کم نموده و سبب کاهش معنادار سطح سرمی بتا-اندورفین در گروه ورزش در دریافت‌کننده ناندروولون شد (84 ± 4 در مقایسه با 114 ± 5 ng/l، $P = 0/002$). این مقادیر در نمودار ۲ نشان داده شد.

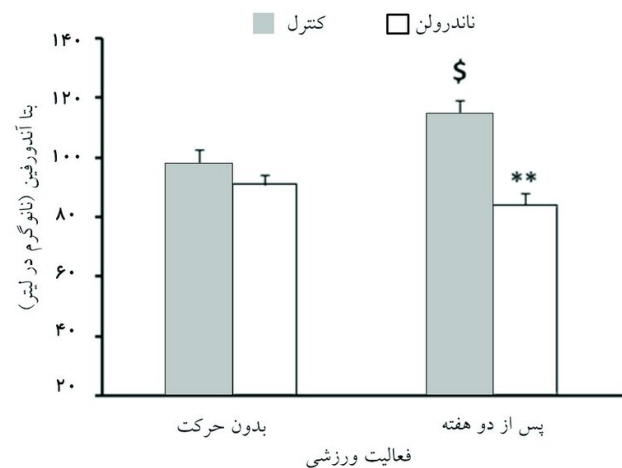
تغییرات سرمی مت-انکفالین نیز مانند بتا-اندورفین بود. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که ناندروولون در گروه کنترل بدون حرکت



نمودار ۱: افزایش وزن حیوانات در گروه‌های مختلف در طی آزمایش بر حسب

درصد تغییر وزن در انتهای آزمایش نسبت به شروع هفته اول

داده‌ها به صورت Mean±SEM نمایش داده شده است. * نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $P < 0/05$ ، *** نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $P < 0/001$ در مقایسه با گروه کنترل مربوطه می‌باشد. \$\$ نشان‌دهنده کاهش معنادار در سطح $P < 0/01$ بین گروه کنترل ورزش در مقایسه با گروه کنترل بدون حرکت ورزشی می‌باشد.



نمودار ۲: سطح بتا-اندورفین سرم در گروه‌های مختلف آزمایشی

داده‌ها به صورت Mean±SEM نمایش داده شده است. \$ نشان‌دهنده افزایش معنادار در سطح $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل بدون حرکت ورزشی می‌باشد. ** نشان‌دهنده کاهش معنادار در سطح $P < 0/01$ در مقایسه با گروه کنترل ورزش می‌باشد.

($P = 0/001$) و ورزش ($P = 0/015$) نسبت به گروه کنترل خودش

نشان دادند؛ اما آنچه که امروزه مورد توجه خاص قرار دارد مصرف این داروها در افراد جوان و به‌ویژه نوجوانان کم‌سن و سال است. به‌علاوه مصرف همزمان استروئیدهای آنابولیک را در افراد مصرف‌کننده الکل، تنباکو، داروهای روان‌گردان مثل اکستازی گزارش کرده‌اند.^{۳۳}

همانطور که پیشتر نیز اشاره شد ورزش تأثیرات مثبتی بر سلامت روان دارد به‌نحوی که امروزه به‌عنوان یک راهکار درمانی در کنار سایر روش‌های دارویی در درمان بیماری‌های مختلف روحی و حتی جسمی مورد توجه پزشکان می‌باشد. تأثیر ورزش در کاهش اختلالات اضطرابی، افسردگی‌ها و همچنین رفتارهای مرتبط با خشم و حتی کاهش درد مورد تایید بسیاری از متخصصان این حوزه می‌باشد. از طرفی تأثیر سوءاستروئیدهای آنابولیک در ایجاد تغییرات رفتاری و خلق‌وخوی مورد تایید می‌باشد که به‌طور عمده به‌شکل افزایش پرخاشگری، تهاجم، بدبینی، عدم قضاوت صحیح و بی‌ثباتی در خلق گزارش می‌شود.

به‌علاوه در سوءاستفاده‌کنندگان این داروها افزایش میزان وابستگی و اعتیاد به سایر مواد نیز گزارش شده است.^۹ هنوز مکانیسم دقیقی که استروئیدها موجب این قبیل تغییرات می‌شوند به‌خوبی روشن نیست. اما تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهند که استروئیدهای آنابولیک مراکز پاداش مزولیمبیک را در مغز تحت تأثیر قرار می‌دهند و به‌احتمال با برهم‌زدن تعادل بین نوروترانسمیترهای این سیستم در ایجاد اختلالات ذکر شده و به‌ویژه ایجاد وابستگی و اعتیاد نقش دارند.^{۳۳}

حضور گیرنده‌های اوبیویدی بر روی نورون‌های نواحی نگمتال شکمی و ارتباط این نورون‌ها با هسته اکومبسن نقش اوبیویدها در کارکرد سیستم پاداش مغزی را نشان می‌دهد. در واقع تحریک گیرنده‌های اوبیویدی در نواحی خاصی از مغز که با سیستم پاداش در ارتباط هستند فرضیه پذیرفته شده‌ای برای توضیح پدیده اعتیاد و وابستگی در افراد مصرف‌کننده استروئیدهای آنابولیک به‌حساب می‌آید. در همین راستا مطالعات حیوانی نشان دادند که استروئیدهای آنابولیک مانند ناندرولون موجب افزایش بیان دینورفین در استریاتوم می‌گردد. استریاتوم از مراکز مغزی مرتبط با پاسخ‌های رفتاری و پاداش است که تحت تأثیر سیستم اوبیویدی و دوپامینی قرار دارد.^{۳۴} اثرات استروئیدهای آنابولیک بر بیان ژن POMC در دیگر نواحی مغز

ورزشی کاهش معناداری در مقدار مت-انکفالین سرم ایجاد نمود (143 ± 28 در مقایسه با 1475 ± 27 ng/l، $P=0/36$). ورزش سبب افزایش (غیرمعنادار) سطح سرمی مت-انکفالین در مقایسه با گروه کنترل بدون حرکت ورزشی گردید (1556 ± 42 ng/l) در گروه کنترل دو هفته‌ای ورزش در مقایسه با 1475 ± 27 ng/l در گروه کنترل بدون حرکت ورزشی، ($P=0/25$). از طرف دیگر تجویز ناندرولون دکانونیت اثرات افزایشی ورزش بر میزان مت-انکفالین سرم را کم نموده و سبب کاهش معنادار سطح سرمی مت-انکفالین در گروه ورزش دریافت‌کننده ناندرولون شد (1378 ± 36 در مقایسه با 1556 ± 42 ng/l، $P=0/011$). این مقادیر در نمودار ۳ نشان داده شد.

بحث

نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش حاضر حاکی از آن است که ورزش شنا به‌مدت دو هفته میزان بتا-اندورفین و مت-انکفالین پلاسما را افزایش می‌دهد. تحقیقات قبلی نیز افزایش سطح بتا-اندورفین پلاسما را به‌دنبال ورزش‌های هوازی با شدت بالا نشان داده‌اند.^{۲۲،۳۱} از طرف دیگر تیمار با ناندرولون دکانونیت میزان اوبیویدهای بتا-اندورفین و مت-انکفالین را در پلاسما کاهش می‌دهد. اگرچه این اثر کاهش در حیوانات بدون حرکت ورزشی معنادار نیست اما در شرایط ورزش اثر ناندرولون بر کاهش اوبیویدهای افزایش‌یافته به‌دنبال انجام ورزش به‌طور کامل مشهود است. همچنین دریافت دو هفته‌ای داروی ناندرولون دکانونیت در گروه‌های بدون حرکت ورزشی سبب توقف وزن‌گیری و در گروه ورزش دریافت‌کننده دارو سبب کاهش وزن نسبت به ابتدای آزمایش گردید.

ناندرولون یکی از پرمصرف‌ترین استروئیدهای آنابولیک مصنوعی است. اگرچه این داروها از ابتدا به‌منظور بروز خواص آنابولیک طراحی و ساخته شدند اما همچنان دارای خواص اندروژنیک نیز می‌باشند؛ و این یکی از مهمترین مسایلی است که امروزه مصرف‌کنندگان این داروها با آن روبرو هستند. این داروها با اتصال به گیرنده‌های اندروژنی مسئول ایجاد تغییرات متنوعی در سیستم عصبی می‌باشند. از همین‌رو عوارض جانبی این داروها بر سلامت روانی افراد به‌طور گسترده‌ای گزارش شده است. از همان ابتدای معرفی این داروها ورزشکاران تمایل زیادی به مصرف این ترکیبات

بیشتر دارد. با توجه به نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر و همچنین نقش اوپیوئیدها در ارتباط با تنظیم و کنترل رفتار، به نظر می‌رسد کاهش مشاهده شده در بیان اوپیوئیدها به دنبال مصرف مزمن استروئیدهای آنابولیک می‌تواند به نوعی در ارتباط و توضیح دهنده تغییرات روانی و رفتاری گزارش شده در ورزشکاران مصرف کننده این ترکیبات باشد.

نکته قابل تامل دیگر در مطالعه حاضر این است که در پایان دو هفته، ناندروولون سبب توقف وزن گیری در گروه بدون حرکت ورزشی و کاهش وزن در گروه ورزشکار گردید. این مشاهده با اثرات گزارش شده ناندروولون بر وزن گیری حیوانات در مطالعات قبلی همخوانی دارد. علت این توقف در وزن گیری کاهش دریافت غذا و مربوط به تاثیرات مرکزی استروئیدهای آنابولیک باشد.^{۲۹}

Lindblom دلیل کاهش وزن در موش های صحرائی به دنبال دریافت ناندروولون در مقادیری مشابه با مطالعه ما را ناشی از کاهش بافت چربی به دنبال تغییر در فعالیت سیستم ملانوکورتینی مغز و کاهش اشتها دانسته اند.^{۲۵}

به طور خلاصه در این مطالعه نشان داده شد که ورزش به مدت دو هفته میزان اوپیوئیدهای بتا- اندورفین و مت- انکفالین سرم را افزایش می دهد و مصرف ناندروولون به عنوان یک استروئید آنابولیک در موش های ورزشکار اثر ورزش را تضعیف کرده و موجب کاهش قابل توجه میزان این اوپیوئیدها در سرم می گردد. نتایج این مطالعه می تواند به عنوان یکی از مکانیسم های توضیح دهنده اختلالات رفتاری مشاهده شده در ورزشکاران مصرف کننده استروئیدهای آنابولیک مطرح باشد. بنابراین در مطالعات بعدی می توان ارتباط بین تغییر در میزان اوپیوئیدها و عوارض رفتاری ناشی از مصرف ناندروولون در حیوانات ورزشکار را مورد بررسی قرار داد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی با عنوان "اثر ناندروولون دکانویست بر تاثیرات ضد دردی ورزش و نقش اپیوئیدهای اندوژن" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر در سال ۱۳۹۰ و با کد ۱۴۱/ط/پ/د می باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا شده است. همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز در تامین بخشی از هزینه های طرح قدردانی می گردد.

نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. Johansson در مطالعه خود بر روی ناحیه تکمنتال شکمی مغز موش های صحرائی نر نشان داد که مصرف ناندروولون بیان اوپیوئید بتا- اندورفین را در این ناحیه از مغز افزایش می دهد.^{۱۳}

مطالعات دیگر تاثیر کاهشی ناندروولون را بر بیان ژن POMC در هیپوتالاموس نشان دادند.^{۲۵ و ۲۶} از طرفی، ناندروولون بیان پپتیدهای اوپیوئیدی حاصل از ژن POMC در دیگر مناطق مغز مانند هیپوکامپ^{۲۷} استریاتوم^{۱۲} و Periaqueductal Gray (PAG)^{۱۳} که مرتبط با کنترل رفتار و سیستم پاداش می باشند را افزایش می دهد. بر همین اساس پژوهشگران از استروئیدهای آنابولیک به عنوان "دروازه ورود" به وابستگی به مواد یاد می کنند.^{۲۸}

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مزمن ناندروولون موجب کاهش میزان اوپیوئیدهای پلازما می شود. اگرچه در پژوهش حاضر اثر ناندروولون بر میزان اوپیوئیدهای پلازما در حالت غیر ورزش از نظر آماری معنادار نشد اما به هر حال اثر کاهشی آن دیده می شود. آنچه که در مطالعه حاضر مدنظر بوده است اثر ناندروولون بر میزان اوپیوئیدهای پلازما است. تغییر در میزان اوپیوئیدهای پلازما می تواند منعکس کننده تغییر بیان ژن پرواپیوملانوکورتین در سیستم عصبی و یا بافت های محیطی همچون آدرنال باشد. بنابراین این احتمال وجود دارد که ناندروولون اثر افزایشی و یا کاهشی خود را بر بیان اوپیوئیدها در نواحی مختلف مغز اعمال کرده باشد اما در مجموع آنچه که در پلازما خود را نشان می دهد بازتابی از برآیند مجموع تغییرات ایجاد شده در بیان این پپتیدها می باشد. از آنجا که بخش عمده ای از اوپیوئیدها در هیپوتالاموس، هیپوفیز و نیز نخاع سنتز می گردد، اثر کاهشی ناندروولون بر بیان اوپیوئیدهای پلازما در این مطالعه به احتمال می تواند ناشی از اثرات مرکزی این دارو بر هیپوتالاموس باشد. همانطور که پیشتر هم اشاره شد ناندروولون بیان پرواپیوملانوکورتین (پیش ساز اوپیوئیدها) را در هیپوتالاموس کاهش می دهد.^{۲۵ و ۲۶}

در مطالعات گذشته، اثر استروئیدهای آنابولیک بر بیان اوپیوئیدهای پلازما در ورزشکاران مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین کاهش معنادار مشاهده شده در بیان اوپیوئیدها در حیوانات ورزشکار به دنبال درمان با ناندروولون می تواند قابل توجه باشد. به نظر می رسد که در گروه ورزشکار، ناندروولون تاثیر بیشتری بر میزان اوپیوئیدها داشته است که دلیل آن روشن نیست و نیاز به بررسی های

References

- Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(1):1-15.
- Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001;23(9):1355-90.
- Blasberg ME, Clark AS. Anabolic-androgenic steroid effects on sexual receptivity in ovariectomized rats. *Horm Behav* 1997;32(3):201-8.
- Johansson P, Lindqvist A, Nyberg F, Fahlke C. Anabolic androgenic steroids affects alcohol intake, defensive behaviors and brain opioid peptides in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67 (2):271-9.
- Welder AA, Robertson JW, Melchert RB. Toxic effects of anabolic-androgenic steroids in primary rat hepatic cell cultures. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995;33(4):187-95.
- Wu FC. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem* 1997;43 (7):1289-92.
- Abu-Shakra S, Alhalabi MS, Nachtman FC, Schemidt RA, Brusilow WS. Anabolic steroids induce injury and apoptosis of differentiated skeletal muscle. *J Neurosci Res* 1997;47(2):186-97.
- Cooper CJ, Noakes TD, Dunne T, Lambert MI, Rochford K. A high prevalence of abnormal personality traits in chronic users of anabolic-androgenic steroids. *Br J Sports Med* 1996;30(3):246-50.
- Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett* 2005;158(3):167-75.
- Elfverson M, Johansson T, Zhou Q, Le Grevès P, Nyberg F. Chronic administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone alters neurosteroid action at the sigma-1 receptor but not at the sigma-2 or NMDA receptors. *Neuropharmacology* 2011;61(7):1172-81.
- van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;57 (1):117-23.
- Johansson P, Hallberg M, Kindlundh A, Nyberg F. The effect on opioid peptides in the rat brain, after chronic treatment with the anabolic androgenic steroid, nandrolone decanoate. *Brain Res Bull* 2000;51(5):413-8.
- Johansson P, Ray A, Zhou Q, Huang W, Karlsson K, Nyberg F. Anabolic androgenic steroids increase beta-endorphin levels in the ventral tegmental area in the male rat brain. *Neurosci Res* 1997;27 (2):185-9.
- Drouin J, Chamberland M, Charron J, Jeannotte L, Nemer M. Structure of the rat pro-opiomelanocortin (POMC) gene. *FEBS Lett* 1985;193 (1):54-8.
- Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev* 2001;21 (1):33-61.
- Reed J, Ones DS. The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: a meta-analysis. *Psychol Sport Exer* 2006;7(5):477-514.
- Knöchel C, Oertel-Knöchel V, O'Dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B, et al. Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog Neurobiol* 2012;96(1):46-68.
- Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, Abolhasani F, Ghasemi FM, Kashani I, et al. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106(4):324-30.
- Lindblom J, Kindlundh AM, Nyberg F, Bergström L, Wikberg JE. Anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate reduces hypothalamic proopiomelanocortin mRNA levels. *Brain Res* 2003;986(1-2):139-47.
- Schlussman SD, Zhou Y, Johansson P, Kiuru A, Ho A, Nyberg F, et al. Effects of the androgenic anabolic steroid, nandrolone decanoate, on adrenocorticotropin hormone, corticosterone and proopiomelanocortin, corticotropin releasing factor (CRF) and CRF receptor1 mRNA levels in the hypothalamus, pituitary and amygdala of the rat. *Neurosci Lett* 2000;284(3):190-4.
- Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000;29(2):85-98.
- Lemley K. Does Plasma β -Endorphin Influence Exercise-Induced Hypoalgesia in Healthy Adults? Maria Dittman Library Research Competition: Student Award Winners, Marquette University, 2009.
- Johansson P, Lindqvist A, Nyberg F, Fahlke C. Anabolic androgenic steroids affects alcohol intake, defensive behaviors and brain opioid peptides in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67 (2):271-9.
- Célérier E, Yazdi MT, Castañé A, Ghosland S, Nyberg F, Maldonado R. Effects of nandrolone on acute morphine responses, tolerance and dependence in mice. *Eur J Pharmacol* 2003;465(1-2):69-81.
- Lindblom J, Kindlundh AM, Nyberg F, Bergström L, Wikberg JE. Anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate reduces hypothalamic proopiomelanocortin mRNA levels. *Brain Res* 2003; 986(1-2):139-47.
- Schlussman SD, Zhou Y, Johansson P, Kiuru A, Ho A, Nyberg F, et al. Effects of the androgenic anabolic steroid, nandrolone decanoate, on adrenocorticotropin hormone, corticosterone and proopiomelanocortin, corticotropin releasing factor (CRF) and CRF receptor1 mRNA levels in the hypothalamus, pituitary and amygdala of the rat. *Neurosci Lett* 2000;284(3):190-4.
- Magnusson K, Hånell A, Bazov I, Clausen F, Zhou Q, Nyberg F. Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mRNA expression and impairs Morris water maze performance in male rats. *Neurosci Lett* 2009;467(3):189-93.
- Arvary D, Pope HG Jr. Anabolic-androgenic steroids as a gateway to opioid dependence. *N Engl J Med* 2000;342(20):1532.
- Alsö J, Birgner C, Björklom L, Isaksson P, Bergström L, Schiöth HB, et al. Impact of nandrolone decanoate on gene expression in endocrine systems related to the adverse effects of anabolic androgenic steroids. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105(5):307-14.

Effects of exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate on the rat plasma opioid level: a brief report

Mehdi Mohebi M.Sc.¹
Khalil Pourkhalili Ph.D.²
Mahnaz Kesmati Ph.D.¹
Samad Akbarzadeh Ph.D.³
Zahra Akbari Ph.D.^{2*}

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran.

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.

3- Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.

* Corresponding author: Department of physiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.
Tel: +98-771-2520657
E-mail: dr.zaakbari@gmail.com

Abstract

Received: 07 Jan. 2014 Accepted: 15 Feb. 2014 Available online: 05 May. 2014

Background: Anabolic-Androgenic Steroids (AAS) are mainly abused by athletes for improvement of muscle performance. Data suggest that the effect of AAS on neurobiochemicals related to behavioral response, may be underlies psychological adverse effects. Physical activity has beneficial psychophysiological effects, which may be related to increased serum levels of endogenous opioid peptides during exercise. In the present study we aimed to study the effect of chronic administration of nandrolone decanoate on beta-endorphin and met-enkephalin level in exercising rats.

Methods: In this experimental study, forty male Wistar rats were randomly assigned in two main groups of sedentary and trained (2 weeks swimming exercise). Animals in each group were divided in two subgroups of control (received nandrolone solvent) and drug treatment (received nandrolone 15 mg/kg, 5 times/week). After two weeks of swimming exercise and drug treatment, serum levels of beta-endorphin and met-enkephalin were measured using ELIZA.

Results: Our data showed that two weeks of swimming exercise training significantly increased serum beta-endorphin (114 ± 5 vs. 98 ± 5 ng/l in control group, $P = 0.038$) and met-enkephalin levels (1556 ± 42 vs. 1475 ± 27 ng/l in control group, $P = 0.25$). However, chronic administration of nandrolone decanoate in trained group considerably decreased beta-endorphin (84 ± 4 vs. 114 ± 5 ng/l in control group, $P = 0.002$) and met-enkephalin levels (1378 ± 36 vs. 1556 ± 42 ng/l in control group, $P = 0.011$). The effect of supraphysiologic doses of nandrolone decanoate in control sedentary group was not statistically significant.

Conclusion: In the present study we show that chronic nandrolone decanoate administration attenuates effects of two weeks swimming exercise on serum opioid peptide and reduces the level of beta-endorphin and met-enkephalin. Keeping in mind that opioidergic system play an important role in behavior, athletes abusing anabolic steroid drugs may potentially experience changes in mood and behavior.

Keywords: beta-endorphin, exercise, met-enkephalin, nandrolone.